

Fatty acid and glucose metabolism in upper body obesity : effects of diet and exercise compared to pioglitazone administration

Citation for published version (APA):

Shadid, S. (2007). *Fatty acid and glucose metabolism in upper body obesity : effects of diet and exercise compared to pioglitazone administration*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20070523ss>

Document status and date:

Published: 01/01/2007

DOI:

[10.26481/dis.20070523ss](https://doi.org/10.26481/dis.20070523ss)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

5.2 Nederlandse Samenvatting

Inleiding

De exponentiële toename van obesitas wereldwijd neemt epidemische vormen aan. Het aantal hiermee geassocieerde complicaties zal de Nederlandse gezondheid(szorg) in de toekomst naar verwachting sterk beïnvloeden. Het moeizame karakter van grootschalige behandeling van overgewicht vergroot daarom het belang van inzicht in de pathofysiologie van obesitas-gerelateerde metabole veranderingen, o.a in het kader van de ontwikkeling van eventuele nieuwe behandelingsopties hiervoor.

Dit proefschrift richt zich met name op insulineresistentie en vetzuurmetabolisme bij obesitas, en op de verbetering hiervan na insulinesensitisatie. Hierbij zullen de effecten van Pioglitazon (PIO) -therapie afgezet worden tegen dieet en lichaamsbeweging (Diet/ex). Met name bij eerstgenoemde bestaat nog niet veel inzicht in het werkingsmechanisme en de exacte metabole effecten; zo deze al bestudeerd zijn is dit gebeurd bij type-2-diabetici. Echter, door insulineresistente, ‘upper body obese’ (i.e. centraal obese, appelvormige) vrijwilligers te bestuderen in plaats van type-2-diabetici, omzeilden wij het confounding effect van een verbeterde glucoregulatie *an sich* op het functioneren van insuline. Om verder onderscheid te kunnen maken tussen de effecten van insulinesensitisatie enerzijds en specifieke effecten van PIO anderzijds, werd een gelijk aantal UBO-vrijwilligers behandeld met Diet/ex ter vergelijking. Behalve het bestuderen van interventies werden echter ook fysiologische aspecten van vetmetabolisme en obesitas onderzocht (*Hoofdstuk 1-4*).

Samenvatting

Hoofdstuk 1 beschrijft de obesitasepidemie en geeft een algemeen overzicht van het proefschrift. *Hoofdstuk 2.1* is een korte synopsis van de huidige inzichten in vet- en vetweefselmetabolisme. *Hoofdstuk 2.2* beschrijft een studie naar het bestaan van vetzuuropname in abdominaal en femoraal subcutaan vetweefsel zonder voorafgaande incorporatie in VLDL-partikels. Na validatie van de onderzoeksmethode werd met radioactieve vetzuurtracers en biopten uit buik- en bovenbeensvet aangetoond dat vrije vetzuren (FFA's) direct opgenomen konden worden in subcutaan vetweefsel, zonder voorafgaande incorporatie in VLDL of triglyceriden. Daarnaast bleken er evidente geslachtsverschillen te zijn: directe vetzuuropname was ca 70% efficiënter bij vrouwen dan mannen, maar bij mannen was de opname in abdominaal vet bovendien hoger dan in femoraal vet, wat niet het geval was bij vrouwen. Dit was het geval bij zowel obese als slanke vrijwilligers, en zowel bij kortdurende als langdurige (6 uur) tracertoediening.

Daarnaast blijkt mRNA expressie van transportproteïnen uit subcutaan vetweefsel overeen te komen met de gevonden regio- en geslachtsverschillen.

De relevantie van deze bevindingen betreft de ontdekking van een nieuwe route van vetopname in vetweefsel. Deze werd tevoren onwaarschijnlijk geacht, omdat de netto efflux van FFA's uit vetweefsel in nuchtere toestand impliceert dat deze FFA's dus tegen de stroom in moeten zwemmen om opgenomen te worden. Onze data pleiten ervoor dat transporteiwitten dit faciliteren. Daarnaast kunnen onze bevindingen bijdragen aan het inzicht in verschillen in de metabool zo relevante vetverdeling tussen de geslachten, en wellicht zelfs tussen verschillende individuen. Aangezien er geen sexeverschillen zijn in FFA's die uit maaltijden originieren, lijkt er mogelijk een opening ontstaan te zijn voor het bestuderen hiervan.

Genoemde fenomenen bieden daarom nieuwe inzichten in de fysiologie van vetweefsel en de locale regulatie van de expansie hiervan. Beide zouden kunnen bijdragen aan het hogere percentage aan lichaamsvet alsmede de gynaecoïde vetverdeling bij vrouwen.

Hoofdstuk 2.3 beschrijft factoren die de afgifte en opname (flux) van endogene glucose en vetzuren beïnvloeden. Bij obesitas is de 'handling' van deze substraten immers veranderd, met belangrijke gevolgen voor de metabole gezondheid. 137 studies bevestigden in 101 non-diabetische vrijwilligers, dat systemische vetzuurflux, i.e. lipolytische vetzuurrelease uit vetweefsel, groter is bij vrouwen dan mannen in nuchtere toestand, en dat deze daarnaast voornamelijk bepaald wordt door de Resting Energy Expenditure (REE). Hyperinsulinemie maakt de geslachtsverschillen ongedaan, maar introduceert 'lichaamsvet' als belangrijkste determinant van de FFA-release, onafhankelijk van de REE.

Ook worden de verschillen met de regulatie van glucoseflux, ofwel endogene glucose release, onderstreept. Deze wordt juist voornamelijk bepaald door vetvrije massa (FFM) en, naar nu blijkt, ook door lichaamsvet. Tijdens hyperinsulinemie wordt glucoseflux, in tegenstelling tot vetzuurflux, evident beïnvloed door fitheid (VO_{2max}), plasma-FFA ($\mu\text{mol/L}$) en vetpercentage. Kennelijk verloopt de metabole verbetering zoals gezien wordt bij verbeterde fitheid, niet rechtstreeks via de beïnvloeding van vetzuurflux.

Hoofdstuk 3 richt zich op de pathofysiologie van obesitas, waarbij het metabole syndroom en de rol van visceraal vet worden belicht. *Hoofdstuk 3.2* beschrijft hoe hormonen de verdeling van brandstofmoleculen (vet, glucose, eiwitten) beïnvloeden en hun lot mede helpen bepalen (verbranding, opslag, gebruik als bouwstof etc). Er wordt specifiek ingegaan op de veranderde spiegels en functies van de betreffende hormonen in obesitas.

Hoofdstuk 4 is volledig gewijd aan de behandeling van abdominale obesitas en de metabole consequenties daarvan. Eerst wordt een overzicht gegeven van de bestaande behandelopties, met speciale aandacht voor Diet/ex en thiazolidinedionetherapie en wat bekend is over beider werkingsmechanismen. De *hoofdstukken 4.2 en 4.3* evalueren het gebruik van respectievelijk testosteron en groeihormoon bij de behandeling van centrale obesitas. Geen van beide wordt door ons aangemoedigd, zeker groeihormoon niet, gezien het feit dat noch lichaamscompositie noch metabole parameters hiermee zichtbaar verbeteren. De insulineresistentie, an sich al een probleem bij UBO, verslechtert bovendien.

Hoofdstuk 4.4.3 beschrijft een toevalsbevinding van ons onderzoek. PIO lijkt een verbetering te geven van parameters passend bij non-alcoholische hepatosteatose (NAFLD). Dit is een veel voorkomende leveraandoening bij insulineresistentie, die meestal benigne verloopt maar in sommige gevallen kan degenereren tot steatohepatitis of zelfs tot levercirrose. Bij type-2-diabetici leken rosi- en troglitazone een verbetering van de NAFLD te geven. Onze data zijn echter de eerste die suggereren dat dit ook het geval is bij insulineresistentie zonder diabetes.

Enige maanden na publicatie van onze data verscheen ook histologische onderbouwing hiervan (383,384).

Dit zou betekenen dat een patiëntengroep, die anders niet behandeld zou worden, mogelijk in aanmerking zou kunnen komen voor behandeling met TZD's.

Hoofdstuk 4.5 is gewijd aan de effecten van de twee insulinesensitiserende opties (Diet/ex en PIO). De hiervoor gebruikte methoden worden uitgebreid uiteengezet in *Hoofdstuk 4.5.2*, dat de basis vormt voor de *hoofdstukken 4.5.3- 4.5.6*. 40 centraal obese vrijwilligers worden gerandomiseerd tot het krijgen van PIO of Diet/ex gedurende 20 weken, en worden vóór en na deze interventie bestudeerd aan de hand van abdominale CT-scans, DEXA-scanning, nuchter bloedonderzoek, een intraveneuze glucosetolerantietest, een loopbandtest en radioactieve tracerstudies met vet- en spierbiopten. Alle methoden en technieken staan in dit hoofdstuk beschreven.

Hoofdstuk 4.5.3 beschrijft de effecten van PIO op vetzuurkinetiek. Alle TZD's verlagen immers plasma FFA's, maar niet alle TZD's beïnvloeden plasmalipiden zoals TG- en LDL-concentraties. De effecten van PIO op vetzuurflux, die model staat voor lipolyse, worden bestudeerd en afgezet tegen de effecten van Diet/ex om zo onderscheid te kunnen maken tussen de effecten van insulinesensitisatie per se enerzijds en directe PIO-effecten anderzijds.

Zoals bekend dalen FFA-concentraties na PIO-therapie. Dit blijkt te berusten op een verhoging van vetzuurklaring uit de circulatie van ca 40%, niet op een vermindering van de absolute lipolyse. Wel blijkt, zoals verwacht, de lipolyse gevoeliger te zijn voor onderdrukking door insuline: het onveranderde absolute lipolyse niveau post-PIO wordt immers bereikt onder veel lagere insulinespiegels. Na Diet/ex dalen zowel absolute als relatieve lipolyse, maar verandert de vetzuurklaring niet.

In het hoofdstuk wordt gespeculeerd over de organen die verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor de verhoogde, overigens niet-oxidatieve, vetzuurklaring.

In *Hoofdstuk 4.5.4* wordt de relatie tussen adipokines en insulinesensitiviteit, vetmassa en vetverdeling, en insulinesensitisatie bestudeerd. Adipokines zijn substanties die (o.a.) door vetweefsel geproduceerd worden en een vermeende functie hebben in het mediëren van insulineresistentie; het is echter onduidelijk of zij een centrale rol hierbij spelen en of de eventuele effecten primair gerelateerd zijn aan vet of aan insulinesensitiviteit. Wij hebben gebruik gemaakt van het feit dat wij twee methodes ter beschikking hadden die de insulinegevoeligheid vergrootten, maar tegengestelde effecten hadden op de vetmassa.

Uit onze studies bleken de verschillende geteste adipokines (muv CRP en de cytokines TNF- α en IL-6) echter noch gecorreleerd te zijn met elkaar, noch met insulinegevoeligheid of lichaamscompositie. Alleen adiponectine was invers geassocieerd met insulinegevoeligheid en, bij mannen, ook met vetmassa. Dit bleek bovendien stand te houden na Diet/ex. Het seksverschil in adiponectine, dat evenals bij CRP reeds bekend was voor baselinedata, bleek ook aanwezig te zijn in de correlaties met insuline-sensitiviteitsparameters en vetverdeling. In de discussie gaan wij nader in op mogelijke verklaringen voor de gevonden geslachtsverschillen en op het feit dat onze data geen ondersteuning bieden voor de hypothese dat adipokines een centrale endocriene rol zouden spelen bij het mediëren van insulineresistentie. Adiponectine vormt, zoals gezegd, hierop een uitzondering.

Post-PIO veranderden adipokinecorrelaties noch concentraties, adiponectine uitgezonderd. Opvallend was de significant sterkere verhoging van adiponectine vergeleken met Diet/ex ondanks maximaal gelijke insulinesensitisatie. Dit lijkt dan ook opnieuw een PIO-specifiek effect te zijn.

Hoofdstuk 4.5.5 evalueert veranderingen in de grootte en samenstelling van lipoproteïenpartikels. Deze zou, naast absolute concentraties van met name LDL en VLDL, een onafhankelijke risicofactor zijn voor het ontwikkelen van hart- en vaatziekten. Dit is echter moeilijk te bestuderen omdat een ongunstig LDL-partikelprofiel (nl kleine LDL-partikels) meestal samenhangt met het metabole syndroom, overgewicht, insulineresistentie en hypertriglyceridemie. Het dalen van plasma TG-spiegels gaat bovendien vaak gepaard met een herverdeling van lipoproteïencompositie cq het groter worden van LDL-deeltjes.

Aangezien er in onze PIO-groep geen statistisch significante verlaging van TG optrad, maakten we wederom van de gelegenheid gebruik om te bestuderen of en hoe de grootte en samenstelling van LDL- en andere partikels veranderd waren. Deze konden afgezet worden tegen de specifieke effecten van insulinesensitisatie, bereikt via Diet/ex. De relatief nieuwe NMR spectroscopie-techniek werd hierbij ingezet.

I.t.t. post-Diet/ex, waren cholesterol en TG concentraties onveranderd na PIO. Na *beide* behandelingen waren de LDL-partikels echter groter dan voorheen en waren de absolute concentraties van 'large LDL' en 'small LDL' gunstig veranderd. Niettemin waren er duidelijke verschillen tussen PIO en Diet/ex groepen: de PIO- geïnduceerde reshuffling was niet alleen anders verdeeld dan bij de Diet/ex groep (PIO verkleinde bijvoorbeeld ook de VLDL-grootte, echter zonder de intrinsieke verdeling van grootte te beïnvloeden) maar was bovendien onafhankelijk van de verandering in Si en van dalingen in TG, totaal of LDL-cholesterol. Bij Diet/ex was er een evidente correlatie met de verandering in Si. Na correctie voor TG bleven deze verschillen bestaan.

Dit impliceert het optreden van een direct effect van PIO op partikelsubklasseverdeling, dat onafhankelijk is van de effecten op insulinesensitisatie.

Hoofdstuk 4.5.6 vergelijkt de effecten van beide interventies op de regionale verdeling en remodellering van vet. PIO bleek de waist-to-hip ratio (WHR) te verminderen, niet, zoals bij Diet/ex het geval was, door een relatief grotere vetmobilisatie uit het buikdepot vergeleken met het femorale vet, maar omgekeerd door het femorale vet te doen toenemen zonder het abdominale vet te veranderen. Veranderingen in de locale vetceldiameter na beide interventies bereikten (net) geen statistische significantie maar ondersteunden de macroscopische verschuivingen in de vetcompartimenten wel.

Deze bevindingen bevestigen dier- en invitrostudies die suggereren dat er regionale verschillen zijn in de gevoeligheid van vetweefsel voor remodellering door TZD's. Ook suggereren onze gegevens dat de verbeterde insulinesensitiviteit door TZD's onafhankelijk zijn van veranderingen in visceraal vet. **Hoofdstuk 4.5.6** bevat daarnaast een kwantitatieve vergelijking tussen PIO en Diet/ex. Hoewel beide vergelijkbare verbeteringen bewerkstelligen van nuchtere glucose, insuline en C-peptideconcentraties, alsmede de glucose Rd tijdens de clamp, stijgt de insulinesensitiviteits-index Si meer na Diet/ex dan na PIO zonder echter statistische significantie te bereiken. TG, totaal cholesterol en fitheidsparameters verbeteren alleen na Diet/ex. De conclusie is dan ook dat PIO een goede insulinesensitisatie geeft, maar Diet/ex niet kan of zou moeten vervangen.

Beschouwing

Gezien de complexiteit zal behandeling van obesitas naar verwachting moeilijk blijven, terwijl de behoefte aan behandeling van de daarmee gepaard gaande insulineresistentie toe zal nemen. Dit proefschrift hoopt nieuwe inzichten gegeven te hebben in verscheidene aspecten

van vetzuurmetabolisme, veranderingen hierin door obesitas en door insulinesensitisatie in het bijzonder. Pioglitazon blijkt meer effecten te bewerkstelligen dan alleen op grond van insulinesensitisatie verklaard of bereikt kan worden. Vele aspecten van de TZD's blijven daarom intrigeren en veel ruimte te bieden voor aanvullend onderzoek. Gezien de laatste inzichten lijken de TZD's veilig toegediend te kunnen worden, alhoewel voorzichtigheid geboden blijft bij hartfalen.

Onzes insziens kunnen zij de additionele positieve effecten van dieet en lichaamsbeweging echter niet evenaren en moeten zij dus niet als substituuut gezien worden.

